

A2

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. Februar 2003 (20.02.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/014088 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 213/74, A61K 31/4402, A61P 7/02 (74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 50, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/07797

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:

12. Juli 2002 (12.07.2002)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 39 059.9 8. August 2001 (08.08.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 50, P.O. Box, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STÄHLE, Wolfgang [DE/DE]; Neuweg 14c, 55218 Ingelheim (DE). JONCZYK, Alfred [DE/DE]; Scheppallee 57, 64295 Darmstadt (DE). SCHADT, Oliver [DE/DE]; Eschenstrasse 32, 63517 Rodenbach (DE). GOODMAN, Simon [DE/DE]; Friedrich-Ebert Strasse 102a, 64347 Griesheim (DE).

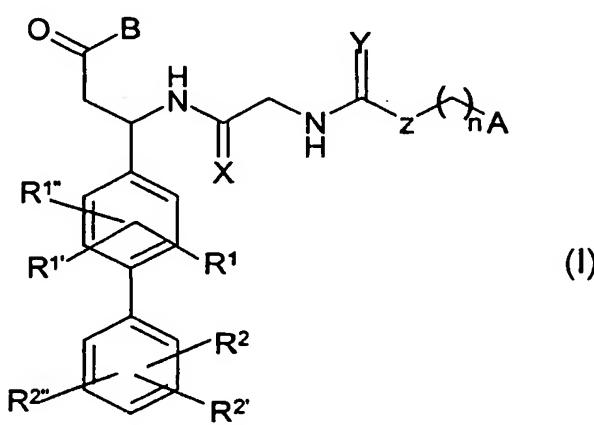
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zwei-Buchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: BIPHENYL THIOAMIDES SERVING AS INTEGRIN RECEPTOR ANTAGONISTS

(54) Bezeichnung: BIPHENYLTHIOAMIDE ALS INTEGRINREZEPTORANTAGONISTEN



(57) Abstract: The invention relates to novel biphenyl derivatives of general formula (I), wherein A, B, X, Y, Z, R¹, R^{1'}, R², R^{2'} and n have the meanings as cited in Patent Claim No. 1. The stereoisomers and physiologically safe salts or solvates of these compounds are novel antagonists of integrin receptors, particularly of the $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_5\beta_3$, and/or $\alpha_5\beta_6$ integrin receptors. The novel compounds can be used as medicaments.

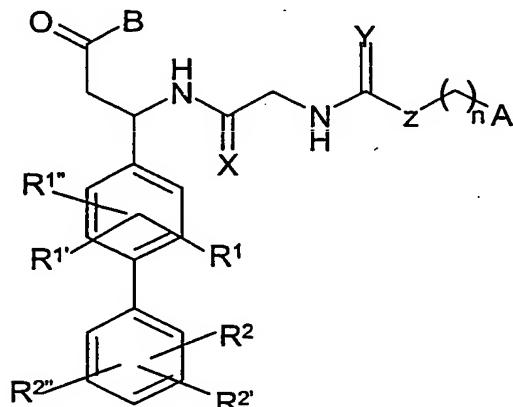
(57) Zusammenfassung: Neue Biphenylderivate der allgemeinen Formel (I), worin A, B, X, Y, Z, R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R^{2''} und n die in Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, deren Stereoisomere und deren physiologisch unbekleidliche Salze oder Solvate sind neue Antagonisten von Integrinrezeptoren, insbesondere der $\alpha_5\beta_1$ -, $\alpha_5\beta_3$ - und/oder der $\alpha_5\beta_6$ -Integrin-Rezeptoren. Die neuen Verbindungen können als Arzneimittel verwendet werden.

WO 03/014088 A1

BIPHENYLTHIOAMIDE ALS INTEGRINREZEPTORANTAGONISTEN

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen der Formel I

5



worin

- A NH_2 , $-(\text{HN})=\text{C}-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, $\text{A}'-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-$, Het^1-
10 oder $\text{Het}^1-\text{NH}-$ ist, wobei die primären Aminogruppen auch mit konventionellen Aminoschutzgruppen versehen sein können,
- B OR oder NRR sein kann
- R H, A', $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ -cycloalkyl, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -aryl, $\text{C}_7\text{-C}_{14}$ -aralkyl, die ein- oder mehrfach mit R³ substituiert sein können und deren Alkylkohlenstoffkette durch O unterbrochen sein kann,
- 15 R¹, R^{1'}, R^{1''} unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, NO₂, NH₂, NHR, NRR, OH, OR, CO-R, SO₃R, SO₂R, SR,
- R², R^{2'}, R^{2''} unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, NO₂, NH₂, NHR, NRR, OH, OR, CO-R, SO₃R, SO₂R, SR,
- 20 R³ F, Cl, Br, J, NO₂, CF₃, OH, CN, OCF₃, SCF₃, Methoxy, Ethoxy,
- Het¹ einen ein- oder zweikernigen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch A', NHA', NA'₂ und/oder NH₂ substituiert sein kann,

A'	Alkyl mit 1 bis 8 C-Atomen
X und Y	O und/oder S sind, wobei wenn X = O ist Y = S ist und wenn X = S ist Y = O oder S sein kann
Z	-(CH ₂)- oder O
5 n	1, 2, 3 oder 4

bedeutet,

deren Stereoisomere sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

10

Verbindungen mit teilweise ähnlicher Struktur sind offenbart in WO96/22966 A1, WO 97/08145 A1 und WO 00/48996 A2 wobei alle Verbindungen als Integrinrezeptorenantagonisten wirksam sind. Integrine sind membrangebundene, heterodimere Glycoproteine, die aus einer α-

15

Untereinheit und einer kleineren β-Untereinheit bestehen. Die relative Affinität und Spezifität für eine Ligandenbindung wird durch Kombination der verschiedenen α- und β-Untereinheiten bestimmt. Gemäß der Offenbarung der genannten Patentanmeldungen hemmen die Verbindungen von WO 96/22966 A1 selektiv den α₄β₁-Integrinrezeptor und die Verbindungen von WO 97/08145 A1 selektiv den α_vβ₃-Integrinrezeptor. Die Verbindungen von WO 00/48996 A2 hemmen vornehmlich α_vβ₃- und α_vβ₅-Integrinrezeptoren.

20

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden.

25

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I, ihre Stereoisomere und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Die Verbindungen zeichnen sich insbesondere durch eine sehr hohe Wirksamkeit aus. Dabei wirken sie

30

als Antagonisten von Integrinrezeptoren, insbesondere der $\alpha_v\beta_3$ -, $\alpha_v\beta_5$ - und/oder der $\alpha_v\beta_6$ -Integrin-Rezeptoren. Zudem weisen sie sehr günstige Verteilungskoeffizienten in Oktanol/Wasser auf (logD-Werte).

5 Wird ein Wirkstoff in ein Gemisch von Oktanol/Wasser gegeben, verteilt er sich bei gegebenem pH-Wert entsprechend seiner Lipophilie/Hydrophilie zwischen beiden Phasen. Das Verhältnis der Verteilung des Wirkstoffes zwischen der Oktanol- und Wasserphase wird als Verteilungskoeffizient bezeichnet. Resorption von Wirkstoffen setzt voraus, dass diese sich
10 sowohl in wässrigen Medien lösen als auch die entsprechenden Membranen durchdringen. Für letzteres ist eine gewisse Lipophilie des Wirkstoffes erforderlich. Die erforderliche Lipophilie ergibt sich aus der Lipophilie der jeweiligen Membran. So erfordert Resorption im Darm einen logD-Wert $> -1,50$ und Durchtritt durch die Blut-Hirn-Schranke einen logD-Wert $> 0,5$. (Lipinski C.A: Adv. Drug Del. Rev. 23 (1997), 3-25). Ein
15 günstiger logD-Wert ist eine wesentliche Voraussetzung für die Resorption eines Wirkstoffs.

Den Integrinen kommen unterschiedliche physiologische und pathologische
20 Funktionen zu, die im Einzelnen beispielsweise folgenden Übersichtsarbeiten entnommen werden kann: *Integrins and signal transduction*. Dedhar-S, Curr-Opin-Hematol. 1999 Jan; 6(1): 37-43, *Integrins take partners: cross-talk between integrins and other membrane receptors*. Porter-JC; Hogg-N, Trends-Cell-Biol. 1998 Oct; 8(10): 390-6,
25 *Regulation of integrin-mediated adhesion during cell migration*. Cox-EA; Huttenlocher-A, Microsc-Res-Tech. 1998 Dec 1; 43(5): 412-9, *The role of integrins in the malignant phenotype of gliomas*. Uhm-JH; Gladson-CL; Rao-JS, Front-Biosci. 1999 Feb 15; 4: D188-99, oder *Sperm disintegrins, egg integrins, and other cell adhesion molecules of mammalian gamete plasma membrane interactions*. Evans-JP Front-Biosci. 1999 Jan 15; 4: D114-31.

5

Eine wichtige Rolle kommt dabei den α_v -Integrinen zu, wie z.B. in *The role of alpha v-integrins in tumour progression and metastasis; Marshall-JF; Hart-IR Semin-Cancer-Biol.* 1996 Jun; 7(3): 129-38 oder *The role of alpha v-integrins during angiogenesis; Eliceiri-BP and Cheresh-DA Molecular Medicine* 4: 741-750 (1998) beschrieben ist.

10

Unter diesen Integrinen findet man auch $\alpha_v\beta_6$ *Epithelial integrins*.

Sheppard-D Bioessays. 1996 Aug; 18(8): 655-60 und die beiden Integrine $\alpha_v\beta_3$ und $\alpha_v\beta_5$, die bekannte Adhäsionsrezeptoren darstellen, deren biologische Bedeutung z.B. in J.A. Varner et al. *Cell Adhesion and Communication* 3, 367-374 (1995) und in J. Samanen et al. *Curr. Pharmaceutical Design*, 3, 545-584 (1997) referiert wurden.

15

$\alpha_v\beta_6$ ist ein relativ seltenes Integrin (Busk et al., 1992 *J. Biol. Chem.* 267(9), 5790), das bei Reparaturvorgängen in Epithelgewebe vermehrt gebildet wird und die natürlichen Matrixmoleküle Fibronectin und Tenascin bevorzugt bindet (Wang et al., 1996, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 15(5), 664). Die physiologischen und pathologischen Funktionen von $\alpha_v\beta_6$ sind noch nicht genau bekannt, es wird jedoch vermutet, daß dieses Integrin bei physiologischen Vorgängen und Erkrankungen (z. B. Entzündungen, Wundheilung, Tumore), bei denen epitheliale Zellen beteiligt sind, eine wichtige Rolle spielt. So wird $\alpha_v\beta_6$ auf Keratinozyten in Wunden exprimiert (Haapasalmi et al., 1996, *J. Invest. Dermatol.* 106(1), 42), woraus anzunehmen ist, daß neben Wundheilungsprozessen und Entzündungen auch andere pathologische Ereignisse der Haut, wie z. B. Psoriasis, durch Agonisten oder Antagonisten des besagten Integrins beeinflußbar sind. Ferner spielt $\alpha_v\beta_6$ im Atemwegsepithel eine Rolle (Weinacker et al., 1995, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 12(5), 547), so daß entsprechende Agonisten / Antagonisten dieses Integrins bei Atemwegserkrankungen, wie Bronchitis, Asthma, Lungenfibrosen und Atemwegstumoren erfolgreich eingesetzt

20

25

30

werden könnten. Letztlich ist bekannt, daß $\alpha_v\beta_6$ auch im Darmepithel eine Rolle spielt, so daß entsprechende Integrin-Agonisten/-Antagonisten bei der Behandlung von Entzündungen, Tumoren und Wunden des Magen/Darmtraktes Verwendung finden könnten. Ebenso weisen auch Mikroorganismen und Viren Integrinrezeptoren, insbesondere $\alpha_v\beta_6$ -Rezeptoren, auf. Beispielsweise sind $\alpha_v\beta_5$ -Rezeptoren Korezeptoren für Adenoviren oder $\alpha_v\beta_5 / \alpha_v\beta_5$ -Rezeptoren Korezeptoren für HIV. Die Integrin-Antagonisten/-Agoisten könnten daher auch zur Behandlung von Infektionen, insbesondere viraler Infektionen, eingesetzt werden.

5

10

Die Wirkung einer Verbindung auf einen $\alpha_v\beta_6$ -Integrinrezeptor und damit die Aktivität als Inhibitor kann z.B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von J.W. Smith et al. in J. Biol. Chem. 1990, 265, 12267-12271 beschrieben wird.

15

20

Neben der bevorzugten Hemmung von $\alpha_v\beta_6$ -Integrin-Rezeptoren wirken die Verbindungen auch als Inhibitoren der $\alpha_v\beta_3$ - oder $\alpha_v\beta_5$ -Integrin-Rezeptoren sowie als Inhibitoren des Glycoproteins IIb/IIIa. Das $\alpha_v\beta_3$ Integrin beispielsweise wird auf einer Reihe von Zellen, z.B. Endothelzellen, Zellen der glatten Gefäßmuskulatur beispielsweise der Aorta, Zellen zum Abbau von Knochenmatrix (Osteoclasten) oder Tumorzellen, exprimiert.

25

Die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen auf die verschiedenen Integrin-Rezeptoren kann z.B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von J.W. Smith et al. in J. Biol. Chem. 1990, 265, 12267-12271 beschrieben wird.

30

Die Abhängigkeit der Entstehung von Angiogenese von der Wechselwirkung zwischen vaskulären Integrinen und extrazellulären Matrixproteinen ist von P.C. Brooks, R.A. Clark und D.A. Cheresh in Science 1994, 264, 569-571 beschrieben.

Die Möglichkeit der Inhibierung dieser Wechselwirkung und damit zum Einleiten von Apoptose (programmierter Zelltod) angiogener vaskulärer Zellen durch ein cyclisches Peptid ist von P.C. Brooks, A.M. Montgomery, M. Rosenfeld, R.A. Reisfeld, T. Hu, G. Klier und D.A. Cheresh in Cell 1994, 79, 1157-1164 beschrieben. Es wurden darin z.B. $\alpha_v\beta_3$ -Antagonisten oder Antikörper gegen $\alpha_v\beta_3$ beschrieben, die eine Schrumpfung von Tumoren durch Einleiten von Apoptose bewirken.

10 Der experimentelle Nachweis, daß auch die erfindungsgemäßen
Verbindungen die Anheftung von lebenden Zellen auf den entsprechenden
Matrixproteinen verhindern und dementsprechend auch die Anheftung von
Tumorzellen an Matrixproteine verhindern, kann in einem Zelladhäsionstest
erbracht werden, analog der Methode von F. Mitjans et al., J. Cell Science
15 1995, 108, 2825-2838.

Die Verbindungen der Formel I können die Bindung von Metalloproteinasen an Integrine hemmen und so verhindern, daß die Zellen die enzymatische Aktivität der Proteinase nutzen können. Ein Beispiel ist in der Hemmbarkeit der Bindung von MMP-2- (Matrix-Metallo-Proteinase-2-) an den Vitronectin-Rezeptor $\alpha_v\beta_3$ durch ein Cyclo-RGD-Peptid zu finden, wie in P.C. Brooks et al., Cell 1996, 85, 683-693 beschrieben.

25 Verbindungen der Formel I die die Wechselwirkung von Integrinrezeptoren und Liganden, wie z.B. von Fibrinogen an den Fibrinogenrezeptor (Glycoprotein IIb/IIIa) blockieren, verhindern als Antagonisten die Ausbreitung von Tumorzellen durch Metastase und können daher als antimetastatisch wirkende Substanzen bei Operationen eingesetzt werden, bei denen Tumore chirurgisch entfernt oder angegriffen werden. Dies wird 30 durch folgende Beobachtungen belegt:

Die Verbreitung von Tumorzellen von einem lokalen Tumor in das vaskuläre System erfolgt durch die Bildung von Mikroaggregaten (Mikrothromben) durch die Wechselwirkung der Tumorzellen mit Blutplättchen. Die Tumorzellen sind durch den Schutz im Mikroaggregat abgeschirmt und werden von den Zellen des Immunsystems nicht erkannt.

5 Da die Bildung der Mikrothromben durch Ligandenbindung an die entsprechenden Integrinrezeptoren, z.B. $\alpha_v\beta_3$ oder $\alpha_{IIb}\beta_3$, auf aktivierten Blutplättchen vermittelt wird, können die entsprechenden Antagonisten als

10 wirksame Metastase-Hemmer angesehen werden.

Die Wirkung einer Verbindung auf einen $\alpha_v\beta_5$ -Integrinrezeptor und damit die Aktivität als Inhibitor kann z.B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von J.W. Smith et al. in J. Biol. Chem. 1990, 265, 12267-12271 beschrieben wird.

Die Verbindungen können an Mensch oder Tier lokal oder systemisch, oral, intravenös, intraperitoneal, intramuskulär, subkutan, transdermal, nasal, buccal oder iontophoretisch verabreicht werden.

Ein Maß für die Aufnahme eines Arzneimittelwirkstoffs in einen Organismus ist seine Bioverfügbarkeit.

Wird der Arzneimittelwirkstoff in Form einer Injektionslösung dem Organismus intravenös zugefügt, so liegt seine absolute Bioverfügbarkeit, d.h. der Anteil des Pharmakons, der unverändert im systemischen Blut, d.h. in den großen Kreislauf gelangt, bei 100%.

Bei oraler Vergabe eines therapeutischen Wirkstoffs liegt der Wirkstoff in der Regel als Feststoff in der Formulierung vor und muß sich daher zuerst auflösen, damit er die Eintrittsbarrieren, beispielsweise den Gastrointestinaltrakt, die Mundschleimhaut, nasale Membranen oder die

Haut, insbesondere das Stratum corneum, überwinden kann bzw. vom Körper resorbiert werden kann. Daten zur Pharmakokinetik, d.h. zur Bioverfügbarkeit können analog zu der Methode von J. Shaffer et al, J. Pharm. Sciences, 1999, 88, 313-318 erhalten werden.

5 Wie oben beschrieben, kann als Maß für dessen Resorbierbarkeit eines Wirkstoffes dessen logD-Wert herangezogen werden.

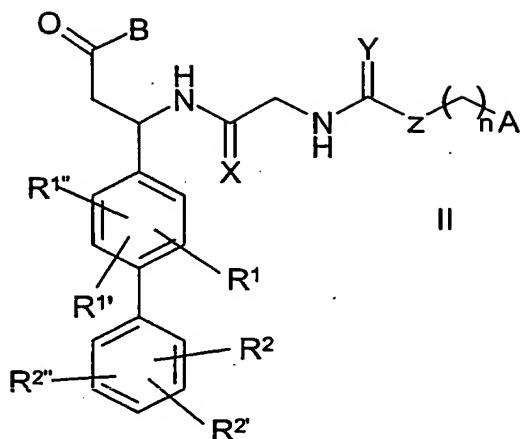
Die Verbindungen der Formel I besitzen mindestens ein chirales Zentrum und können daher in mehreren stereoisomeren Formen auftreten. Alle 10 diese Formen (z.B. D- und L-Formen) und deren Gemische (z.B. die DL-Formen) sind in der Formel eingeschlossen.

In die erfindungsgemäßen Verbindungen nach Anspruch 1 sind auch 15 sogenannte Prodrug-Derivate eingeschlossen, d.h. mit z.B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

Ferner können freie Aminogruppen oder freie Hydroxygruppen als 20 Substituenten von Verbindungen der Formel I mit entsprechenden Schutzgruppen versehen sein.

Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von 25 inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Additionsverbindungen mit Alkoholen, wie z.B. mit Methanol oder Ethanol.

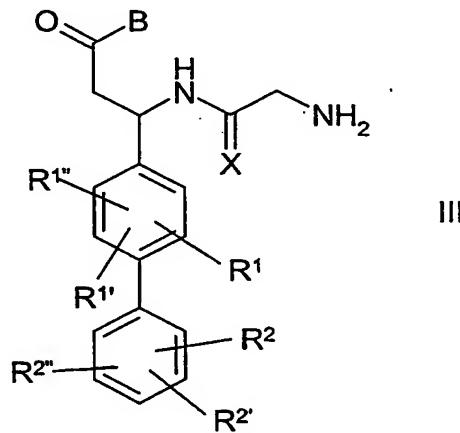
Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel II



nach Formel I, ihre Salze und Solvate sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel II und ihrer Salze und Solvate, worin A, B, X, Y, Z, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'}, R^{2''} und n die in Formel I angegebenen

5 Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, daß man

(a) eine Verbindung der Formel III



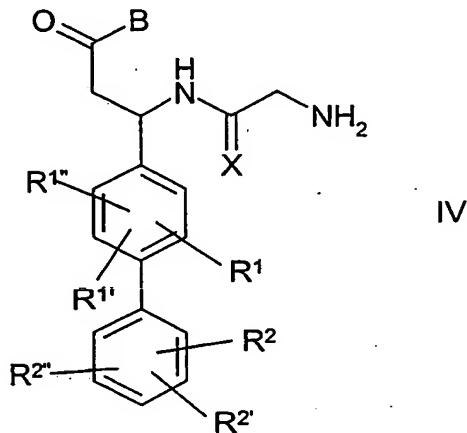
10

worin B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'}, R^{2''} die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und X = O ist und worin für den Fall, dass B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'} und/oder R^{2''} freie Hydroxyl- und/oder Aminogruppen aufweisen, diese durch eine Schutzgruppe geschützt vorliegen,

15

entweder

(i) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



umsetzt,

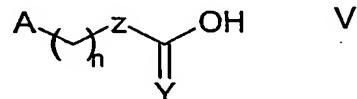
worin B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'}, R^{2''} die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und X = S ist und worin für den Fall, dass B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'} und/oder R^{2''} freie Hydroxyl- und/oder Aminogruppen aufweisen, diese durch eine Schutzgruppe geschützt vorliegen,

10

und die erhaltene Verbindung IV entweder

(aa) mit einer Verbindung der Formel V

15



worin A und n die in Formel I angegebenen

Bedeutungen haben und Y = O und Z = -(CH₂) ist und worin für den Fall, dass A freie Aminogruppen enthält, diese jeweils durch Schutzgruppen geschützt vorliegen,

20

zu einer Verbindung der Formel II umsetzt,

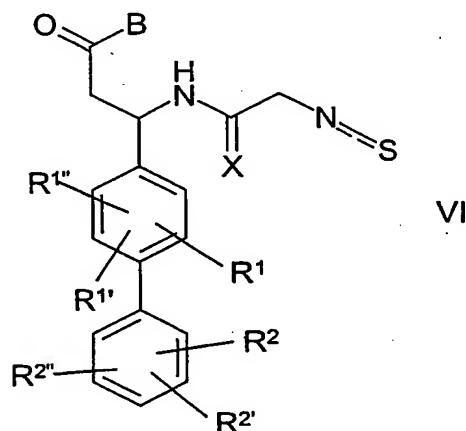
worin A, B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'}, R^{2''} und n die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und X = S, Y = O und Z = -(CH₂)- ist

5 und gegebenenfalls die an A, B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'} und/oder R^{2''} enthaltenen Schutzgruppen abspaltet,

oder

10

(bb) mit Thiophosgen zu einer Verbindung der Formel VI



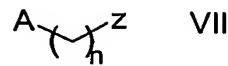
15

worin B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'}, R^{2''} die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und X = S ist und worin für den Fall, dass B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'} und/oder R^{2''} freie Hydroxyl- und/oder Aminogruppen aufweisen, diese durch eine Schutzgruppe geschützt vorliegen,

20

umsetzt,

und die erhaltene Verbindung mit einer Verbindung der Formel VII



worin A und n die in Formel I angegebenen
5 Bedeutungen haben und Z = O ist und worin für den Fall, dass A freie Aminogruppen enthält, diese jeweils durch Schutzgruppen geschützt vorliegen,

zu einer Verbindung der Formel II umsetzt,

10 worin A, B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'}, R^{2''} und n die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und X = S, Y = S und Z = O ist

15 und gegebenenfalls die an A, B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'} und/oder R^{2''} enthaltenen Schutzgruppen abspaltet,

oder

(ii) mit Thiophosgen zu einer Verbindung der Formel VI umsetzt,
20 worin B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'}, R^{2''} die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und abweichend von den oben für die Formel IV angeführten Bedeutungen X = O ist und worin für den Fall, dass B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'} und/oder R^{2''} freie Hydroxyl- und/oder Aminogruppen aufweisen, diese durch eine Schutzgruppe geschützt vorliegen,

25 und die erhaltene Verbindung mit einer Verbindung der Formel VII,

30 worin A, n und Z die oben für Formel VII angeführten Bedeutungen haben und worin für den Fall, dass A freie Aminogruppen enthält, diese jeweils durch Schutzgruppen

geschützt vorliegen,
zu einer Verbindung der Formel II umsetzt,

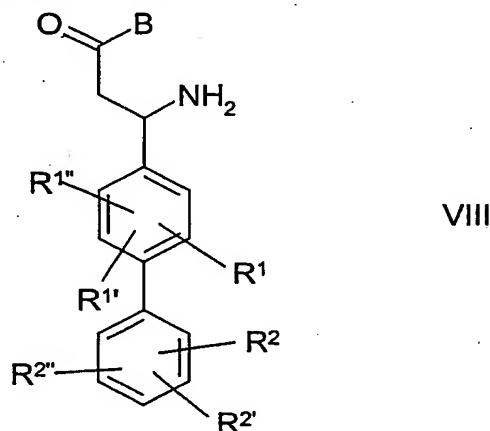
worin A, B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'}, R^{2''} und n die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und X = O, Y = S und Z = O ist und gegebenenfalls die an A, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'} und/oder R^{2''} enthaltenen Schutzgruppen abspaltet,

5

10

oder

(b) eine Verbindung der Formel VIII

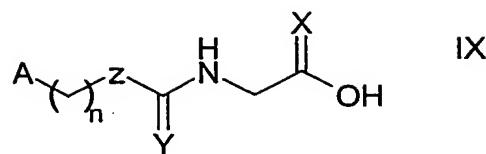


15

worin B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'}, R^{2''} die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und worin für den Fall, dass B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'} und/oder R^{2''} freie Hydroxyl- und/oder Aminogruppen aufweisen, diese durch eine Schutzgruppe geschützt vorliegen,

20

mit einer Verbindung der Formel IX



worin A und n die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben, X = O, Y = S und Z = -(CH₂)- ist, worin für den Fall, dass A freie
5 Aminogruppen enthält, diese jeweils durch Schutzgruppen geschützt vorliegen,

zu einer Verbindung der oben stehenden allgemeinen Formel II,
worin R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'}, R^{2''}, A, B und n die dort angegebenen
10 Bedeutungen haben und X = O, Y = S und Z = -(CH₂)- ist,
umgesetzt,

und gegebenenfalls die an A, B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'} und/oder R^{2''}
enthalteten Schutzgruppen abspaltet,

15 oder

- (c) eine Verbindung der Formel II,
worin A, B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'}, R^{2''} und n die in Formel I
angegebenen Bedeutungen haben, X und Y jeweils O sind und Z =
20 -(CH₂)- ist, und worin für den Fall, dass A, B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'}
und/oder R^{2''} freie Hydroxyl- und/oder Aminogruppen aufweisen,
diese durch eine Schutzgruppe geschützt vorliegen,
zu einer Verbindung der Formel II umgesetzt,
worin A, B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'}, R^{2''} und n die in Formel I
angegebenen Bedeutungen haben, X = S, Y = S und Z = -(CH₂)-
ist,
25 und gegebenenfalls die an A, B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'} und/oder R^{2''}
enthalteten Schutzgruppen abspaltet,

oder

- 5 (d) in einer Verbindung der Formel II, worin R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'}, R^{2''}, A, B, X, Y, Z und n die dort angegebenen Bedeutungen haben, einen oder mehrere der Reste B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'} und/oder R^{2''} in einen oder mehrere Reste B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'} und/oder R^{2''} umwandelt, indem man beispielsweise
- i) eine Hydroxygruppe alkyliert oder
 - ii) eine Aminogruppe alkyliert

10

und/oder

eine basische oder saure Verbindung der Formel II durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze oder Solvate umwandelt.

15

Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A', R, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'}, R^{2''}, R³ gleich oder verschieden sein können; d.h. unabhängig voneinander sind.

20

In den vorstehenden Formeln bedeutet A' Alkyl, ist linear oder verzweigt, und hat 1 bis 8, vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome. A' bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, Heptyl oder Octyl. Weiterhin bevorzugte Ausführungsformen von A' sind die genannten Alkylgruppen, die jedoch ein- oder mehrfach durch Hal oder NO₂ substituiert sein können, vorzugsweise Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder 2-Nitroethyl, oder Alkylgruppen, deren Kohlenstoffkette durch -O- unterbrochen sein können, vorzugsweise -CH₂-O-CH₃, -CH₂-O-CH₂-CH₃ oder -CH₂-CH₂-O-CH₃. Besonders bevorzugt für A' ist Methyl oder Ethyl.

25

30

C₃-C₁₄-Cycloalkyl hat 3 bis 14 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl, besonders bevorzugt Cyclohexyl. Cycloalkyl bedeutet ebenfalls mono- oder bicyclische Terpene, vorzugsweise p-Menthyl, Menthol, Pinan, Bornan oder Campher, wobei jede bekannte stereoisomere Form eingeschlossen ist oder Adamantyl. Für Campher bedeutet dies sowohl L-Campher als auch D-Campher.

10 C₇-C₁₄-aralkyl ist vorzugsweise Benzyl, Phenethyl, Naphth-1-yl-methyl, Naphth-2-yl-methyl, Naphth-1-yl-ethyl, Naphth-2-yl-ethyl, besonders bevorzugt sind Benzyl und Phenethyl.

15 C₆-C₁₀-aryl ist vorzugsweise unsubstituiertes oder mehrfach substituiertes Phenyl oder Naphthyl, insbesondere unsubstituiertes, ein-, zwei- oder dreifach durch A', OH, OA', NH₂, NHA', NA'₂, NO₂, CF₃, CN, F, Cl, Br, J, CO-A', SO₃A', SO₂A', SA' substituiertes Phenyl oder Naphthyl.

20 Het¹ ist ein unsubstituiertes oder substituiertes ein- oder zweikerniges aromatisches heterocyclisches Ringsystem mit 1, 2, 3 oder 4, vorzugsweise 1 oder 2 N-Atomen. Het¹ ist vorzugsweise unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A', NHA' NA'₂ und/oder NH₂ substituiertes 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 1H-Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl oder 1,8-Naphthyridin-7-yl.

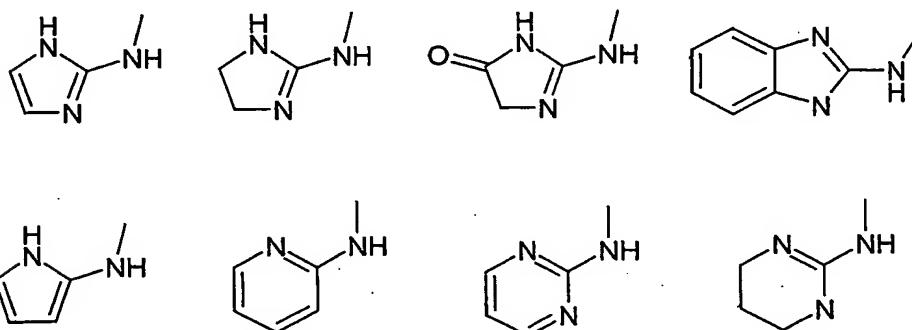
Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Het¹ kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 4,5-Dihydro-imidazol-2-yl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1,-2,-3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl oder 1,2,3,4-Tetrahydro-1,8-naphthyridin-7-yl.

Hydrierte oder teilhydrierte Het¹-Reste können zusätzlich durch =NH oder Carbonylsauerstoff substituiert sein.

15

Het¹ liegt in A vorzugsweise als Het¹-NH vor. Besonders bevorzugt ist dabei



20

Ganz besonders bevorzugt ist dabei Pyridin-2-ylamino.

R¹, R^{1'}, R^{1''} sowie R², R^{2'}, R^{2''} sind bevorzugt H, F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NHA', NA'₂, OA', CO-A', SO₃A', SO₂A', SA'.

25

Aminoschutzgruppe bedeutet vorzugsweise Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Phenylacetyl, Benzoyl, Toluyl, POA, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Iodethoxycarbonyl, CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC, Mtr oder 5 Benzyl.

B ist bevorzugt OR mit R = H, A' oder C₇-C₁₄-aralkyl. Besonders bevorzugt ist B H, Methoxy, Ethoxy oder Benzyloxy, hiervon insbesondere H.

10 n bedeutet vorzugsweise 2, 3 oder 4, ganz besonders bevorzugt bedeutet n 2 oder 3.

"mehrfach" substituiert bedeutet ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert.

15 Pol bedeutet eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe, wie nachstehend näher erläutert. Der Begriff feste Phase und Harz wird im folgenden synonym verwendet.

20 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia) bis Ig) ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei 25 der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

30 in Ia) A -(HN=)C-NH₂, -NH-C(=NH)-NH₂, A'-C(=NH)-NH-, Het¹, Het¹-NH-, wobei die primären Aminogruppen auch mit konventionellen Aminoschutzgruppen versehen sein können, und worin

Het¹

ein ein- oder zweikerniges unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A', NHA', NH₂, und/oder NA'₂ substituiertes aromatisches oder teilweise oder vollständig hydriertes heterocyclisches Ringsystem mit 1 oder 2 N-Atomen ist,
 worin, wenn im Fall dass ein hydriertes oder teilhydriertes heterocyclisches Ringsystem vorliegt, dieses zusätzlich durch =NH oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,

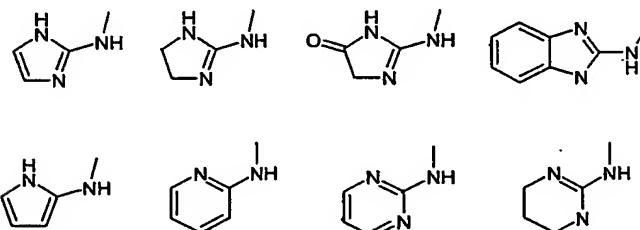
5

10

15

Ib) A

-(HN=)C-NH₂, -NH-C(=NH)-NH₂, Het¹-NH-, wobei die primären Aminogruppen auch mit konventionellen Aminoschutzgruppen versehen sein können, und worin Het¹-NH-



sind,

20

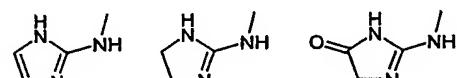
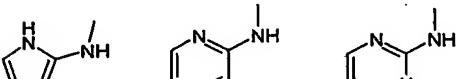
Ic) A

NH₂, -(HN=)C-NH₂, -NH-C(=NH)-NH₂, A'-C(=NH)-NH-, Het¹- oder Het¹-NH-, wobei die primären Aminogruppen auch mit konventionellen Aminoschutzgruppen versehen sein können,

25

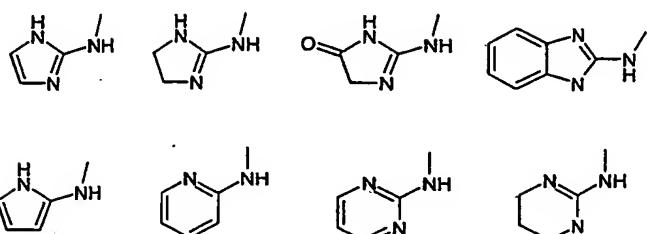
B

OR oder NRR

	R	H, A', C ₆ -C ₁₄ -cycloalkyl, C ₇ -C ₁₄ -aralkyl, die ein- oder zweifach mit R ³ substituiert sein können und deren Alkylkohlenstoffkette durch O unterbrochen sein kann,
5	R ¹ , R ^{1'} , R ^{1''}	unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, NO ₂ , NH ₂ , NHA', NA' ₂ , OA', CO-A', SO ₃ A', SO ₂ A', SA',
	R ² , R ^{2'} , R ^{2''}	unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, NO ₂ , NH ₂ , NHA', NA' ₂ , OA', CO-A', SO ₃ A', SO ₂ A', SA',
10	R ³	F, Cl, Br, J, NO ₂ , CF ₃ , OH, CN, OCF ₃ , SCF ₃ , Methoxy, Ethoxy,
	Het ¹ -NH-	
		
15	A'	Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen
	n	2, 3 oder 4
20	Id) A	-(HN=)C-NH ₂ , -NH-C(=NH)-NH ₂ , oder Het ¹ -NH-, wobei die primären Aminogruppen auch mit konventionellen Aminoschutzgruppen versehen sein können,
	B	OR oder NRR
	R	H, A', Cyclohexyl, Benzyl, Phenylethyl,
	R ¹ , R ^{1'} , R ^{1''}	unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, NO ₂ , NHA', NA' ₂ , OA',
25		

$R^2, R^{2'}, R^{2''}$

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, NO₂, NHA', NA'₂, OA',

Het¹-NH-

5

A

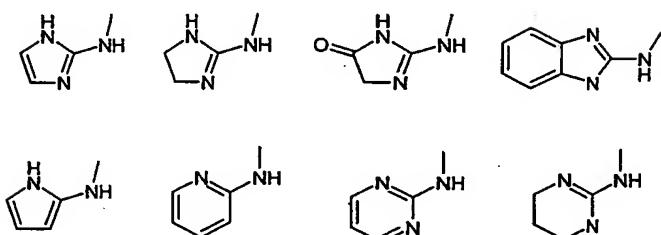
Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6 C-Atomen

n

2, 3 oder 4

10

le) A

Het¹-NH- mit

15

B

OR oder NRR,

R

H, A', Cyclohexyl, Benzyl, Phenylethyl,

 $R^1, R^{1'}, R^{1''}$ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, NO₂,NR₂, OR, CO-R, $R^2, R^{2'}, R^{2''}$ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, NO₂,NR₂, OR, CO-R,

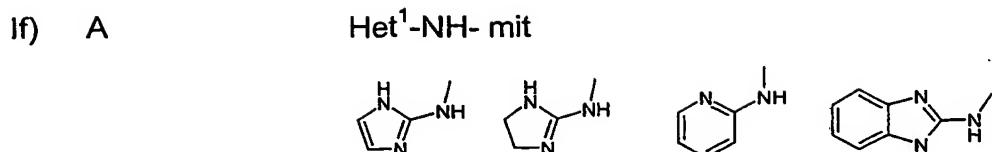
20

A'

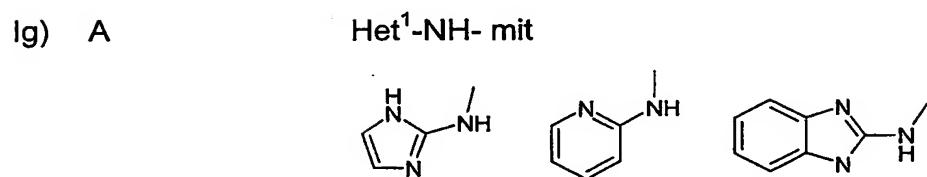
Alkyl mit 1 bis 8 C-Atomen,

n

2, 3 oder 4,



	B	OR oder NRR
5	R	H oder A'
	R ¹ , R ^{1'} , R ^{1''}	unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, NO ₂ , NHA', NA'₂, OA', CO-A',
	R ² , R ^{2'} , R ^{2''}	unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, NO ₂ , NHA', NA'₂, OA', CO-A',
10	A'	Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
	n	2, 3 oder 4,



	B	OR oder NRR
15	R	H oder A'
	R ¹ , R ^{1'} , R ^{1''}	unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, NO ₂ , NHA', NA'₂, OA',
20	R ² , R ^{2'} , R ^{2''}	unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, NO ₂ , NHA', NA'₂, OA',
	A'	Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
	X	S
25	Y	O
	n	2, 3 oder 4,

bedeutet.

Besonders bevorzugt sind die nachfolgend genannten Verbindungen der allgemeinen Formel I

5

3-Biphenyl-4-yl-3-[2-[2-(pyridin-2-ylamino)-ethoxycarbonylamino]-ethanthioylamino]-propionsäure und
3-(3'-Chloro-4'-flouro-biphenyl-4-yl)-3-[2-[5-(pyridin-2-ylamino)-pentanoylamino]-ethanthioylamino]-propionsäure.

10

Die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

20

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch *in situ* gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 umsetzt.

25

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden (vgl. dazu: T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 2. Aufl., Wiley, New York 1991 oder P.J. Kocienski, *Protecting Groups*, 1. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New-York, 1994).

30

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren). Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-,
5 Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren im weitesten Sinne
10 aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, alicyclischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxy- carbonyl-, Alkenyloxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxy- carbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie
15 Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie Phenoxyacetyl; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxy-carbonyl, BOC, 2- Iodethoxycarbonyl; Alkenyloxycarbonyl wie Allyloxycarbonyl (Alloc),
Aralkyloxycarbonyl wie CBZ (synonym mit Z), 4-Methoxy-
20 benzyloxycarbonyl (MOZ), 4-Nitro-benzyloxycarbonyl oder 9- fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc); 2-(Phenylsulfonyl)ethoxycarbonyl; Trimethylsilylethoxycarbonyl (Teoc) oder Arylsulfonyl wie 4-Methoxy-2,3,6- trimethylphenyl-sulfonyl (Mtr). Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC,
Fmoc und Alloc, ferner CBZ, Benzyl und Acetyl. Besonders bevorzugte
25 Schutzgruppen sind BOC und Fmoc.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl-, Aroyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen, Alkyl-, Aryl- oder Aralkyl-silylgruppen oder O,O- oder O,S-Acetale. Die Natur und Größe der

Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Aralkylgruppen wie Benzyl, 4-Methoxybenzyl oder 2,4-Dimethoxybenzyl, Aroylgruppen wie Benzoyl oder p-Nitrobenzoyl, Acylgruppen wie Acetyl oder Pivaloyl, p-Toluolsulfonyl, Alkylgruppen wie Methyl oder tert.-Butyl, aber auch Allyl, Alkylsilylgruppen wie Trimethylsilyl (TMS), Triisopropylsilyl (TIPS), tert.-Butyldimethylsilyl (TBS) oder Triethylsilyl, Trimethylsilylethyl, Aralkylsilylgruppen wie tert.-Butyldiphenylsilyl (TBDPS), cyclische Acetale wie Isopropyliden-, Cyclopentyliden-, Cyclohexyliden-, Benzyliden-, p-Methoxybenzyliden- oder o,p-Dimethoxybenzylidenacetal, acyclische Acetale wie Tetrahydropyranyl (Thp), Methoxymethyl (MOM), Methoxyethoxymethyl (MEM), Benzyloxymethyl (BOM) oder Methylthiomethyl (MTM). Besonders bevorzugte Hydroxyschutzgruppen sind Benzyl, Acetyl, tert.-Butyl oder TBS.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten ist für die jeweils benutzte Schutzgruppe aus der Literatur bekannt (z.B. T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 2. Aufl., Wiley, New York 1991 oder P.J. Kocienski, *Protecting Groups*, 1. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New-York, 1994). Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Gruppen BOC und O-tert.-Butyl können z.B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5 N HCl in Dioxan bei 15-30°C abgespalten werden, die Fmoc-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50%igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°C. Die Aloc-Gruppe lässt sich schonend unter Edelmetallkatalyse in Chloroform bei 20-30°C spalten. Ein bevorzugter Katalysator ist Tetrakis(triphenyl-phosphin)palladium(0).

Die Überführung von Säureamiden in die entsprechenden Thioamide erfolgt nach an sich bekannten Methoden wie beispielsweise durch Umsetzung mit Lawesson Reagenz, mit P4S10 (Link, A.; Zaharevitz, D. W.; Kunick, C.; Pharmazie 1999, 54 (3), 163-166), mit Heimgartner's Reagenz (Heimgartner, H., Helv. Chim. Acta, 1987, 70, 1001) oder mit H₂S (Charette, A. B.; Chua, P.; Tetrahedron Lett 1998, 39 (3), 245-248). Bevorzugt erfolgt die Umsetzung mit 2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-2,4-dithioxo-1,2,3,4-dithiaphospethan (Lawesson Reagenz) in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. Toulol.

Die Ausgangsverbindungen der Formel III, V, und VII sind teilweise bekannt. Gleichermaßen gilt für Verbindungen der Formel II, die entsprechend (c) als Edukte eingesetzt werden. Diese können beispielsweise hergestellt werden wie dies in WO 0048996 A2 beschrieben ist. Sind die Verbindungen sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Die Thioamide der Formeln IV und IX können wie oben beschrieben aus den entsprechenden Säureamiden hergestellt werden. Im Falle der Thioamid-Verbindungen der Formel IV kommen dabei Verbindungen der Formel III zum Einsatz.

Verbindungen der Formel II, wie sie gemäß Reaktionsweg (b) hergestellt werden, werden durch peptidanaloge Kupplung der Verbindungen der Formel VIII und IX erhalten.

Verbindungen der Formel VI werden u.a. durch Umsetzung von Verbindungen der Formel IV mit Thiophosgen unter geeigneten Reaktionsbedingungen erhalten, wie sie beispielsweise von Garcia Fernandez, J.M. et al. im J. Org. Chem. 1994, 59(19) 5565-5572 beschrieben werden.

Übliche Methoden der Peptidsynthese werden z.B. in Houben-Weyl, 1.c., Band 15/II, 1974, Seite 1 bis 806 beschrieben.

- 5 Die Kupplungsreaktion gelingt vorzugsweise in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels, z.B. eines Carbodiimids wie Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimid-hydrochlorid (EDC) oder Diisopropylcarbodiimid (DIC), ferner z.B. Propanphosphonsäureanhydrid (vgl. Angew. Chem. 1980, 92, 129),
- 10 Diphenylphosphorylazid oder 2-Ethoxy-N-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan, einem Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem Amid wie DMF oder Dimethylacetamid, einem Nitril wie Acetonitril, in Dimethylsulfoxid oder in Gegenwart dieser Lösungsmittel, bei
- 15 Temperaturen zwischen etwa -10 und 40, vorzugsweise zwischen 0 und 30°. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und mehreren Tagen.
- Als besonders vorteilhaft hat sich die Zugabe des Kupplungsreagenzes TBTU (O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-tetrafluoroborat) oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-hexafluorophosphat erwiesen, da in Gegenwart einer dieser Verbindungen nur eine geringe Racemisierung auftritt und keine cytotoxischen Nebenprodukte entstehen.
- 25 Anstelle von Verbindungen der Formeln V und/oder IX können auch Derivate von Verbindungen der Formel V und/oder IX, vorzugsweise eine voraktivierte Carbonsäure, oder ein Carbonsäurehalogenid, ein symmetrisches oder gemischtes Anhydrid oder ein Aktivester eingesetzt werden. Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen
- 30 Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben. Aktivierte Ester werden zweckmäßig *in situ* gebildet,

z.B. durch Zusatz von HOBT (1-Hydroxybenzotriazol) oder N-Hydroxysuccinimid.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, bei
5 Verwendung eines Carbonsäurehalogenids in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin.

10 Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalte, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

15 Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz überführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, schweflige Säure, Dithionsäure,
20 Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie z.B. Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Hexansäure, Octansäure, Decansäure, Hexadecansäure, Octadecansäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure,
25 Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Trimethoxybenzoësäure, Adamantancarbonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Glycolsäure, Embonsäure,

30

Chlorphenoxyessigsäure, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Prolin,
Glyoxylsäure, Palmitinsäure, Parachlorphenoxyisobuttersäure,
Cyclohexancarbonsäure, Glucose-1-phosphat, Naphthalin-mono- und
disulfonsäuren oder Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht
unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder
5 Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.
Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium-
oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-,
insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall- oder in die
10 entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

Die Verbindungen der Formel I können auch an fester Phase synthetisiert
werden, wobei die Anbindung an die feste Phase über OH der
Carboxylgruppe erfolgt. Bei Synthese an fester Phase ist die
15 Carboxylgruppe substituiert mit OPol, wobei Pol eine feste Phase ohne
endständige funktionelle Gruppe bedeutet. Pol steht stellvertretend für das
polymere Trägermaterial sowie für alle Atome der Ankergruppe einer festen
Phase, bis auf die endständige funktionelle Gruppe. Die Ankergruppen
einer festen Phase, auch Linker genannt, sind für die Anbindung der zu
20 funktionalisierenden Verbindung an die feste Phase notwendig. Eine
Zusammenfassung über Synthesen an fester Phase und den dazu
einsetzbaren festen Phasen und/oder Linkern wird beispielsweise in
Novabiochem - The Combinatorial Chemistry Catalog, March 99, Seiten
S1-S72 gegeben.

25 Besonders geeignete feste Phasen für die Synthese der
erfindungsgemäßen Verbindungen sind feste Phasen mit einer
Hydroxygruppe als endständige Funktionalität, beispielsweise das Wang-
Harz oder Polystyrene A OH.

30

Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, ihre Stereoisomere und ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als Arzneimittelwirkstoffe.

5 Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, ihre Stereoisomere und ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als Integrinrezeptorenantagonisten.

10 Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, ihre Stereoisomere und ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Therapie und Prophylaxe von Krankheiten.

15 Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I, deren Stereoisomere und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate. Hierzu können die Verbindungen der Formel I zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

20 Gegenstand der Erfindung ist daher ebenso die Verwendung von Verbindungen der Formel I, ihrer Stereoisomere und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels.

25 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen 30 Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlenhydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk,

Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner

5 Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

10

15 Für die Applikation als Inhalationsspray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgas oder Treibgasgemisch (z.B. CO₂ oder Fluorchlorkohlenwasserstoffen) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z.B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabreicht werden.

20

25 Die Verbindungen der Formel I, ihre Stereoisomere und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie von Erkrankungen des Kreislaufs, Lungenfibrose, Lungenembolie, Thrombose, insbesondere tiefen Venenthrombosen, Herzinfarkt, Arteriosklerose, Aneurysma dissecans, vorübergehende ischämische Anfälle, Apoplexie, Angina pectoris,

30 insbesondere instabile Angina pectoris, Tumorerkrankungen, wie Tumorentwicklung oder Tumormetastasierung, osteolytischen Krankheiten wie Osteoporose, Hyperparathyreoidismus, Morbus Paget, maligne

Hypercalcämie, inkompatibler Bluttransfusion, pathologisch angiogenen Krankheiten wie z.B. Entzündungen, ophthalmologischen Krankheiten, diabetischer Retinopathie, makularer Degeneration, Myopia, Corneatransplantation, okularer Histoplasmose, rheumatischer Arthritis, 5 Osteoarthritis, rubeotischem Glaukom, ulcerativer Colitis, Morbus Crohn, Atherosklerose, Psoriasis, Restenose, insbesondere nach Angioplastie, Multiple Sklerose, Schwangerschaft, Absumptio placentaris, viraler Infektion, bakterieller Infektion, Pilzinfektion, Maul- und Klauenseuche, bei akutem Nierenversagen und bei der Wundheilung zur Unterstützung des 10 Heilungsprozesses. Besonders bevorzugt ist die Verwendung zur Behandlung von Tumorerkrankungen, osteolytischer Erkrankungen, insbesondere der Osteoporose sowie zur Behandlung der Restenose nach Angioplastie.

15 Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,05 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 2 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedenen Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten 20 speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der 25 jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die parenterale Applikation ist bevorzugt.

30 Die Verbindungen der Formel I enthalten ein oder mehrere chirale Zentren und können daher in racemischer oder in optisch-aktiver Form vorliegen. Erhaltene Racemate können nach an sich bekannten Methoden mechanisch oder chemisch in die Enantiomeren getrennt werden. Vorzugsweise werden aus dem racemischen Gemisch durch Umsetzung

mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktive Säuren, wie die D- und L-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren wie β -Camphersulfonsäure. Vorteilhaft ist auch eine Enantiomerentrennung mit Hilfe einer mit einem optisch aktiven Trennmittel (z.B. Dinitrobenzoyl-phenylglycin) gefüllten Säule; als Laufmittel eignet sich z.B. ein Gemisch Hexan/Isopropanol/Acetonitril, z.B. im Volumenverhältnis 82:15:3.

10

Natürlich ist es auch möglich, optisch aktive Verbindungen der Formel I nach den oben beschriebenen Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe verwendet, die bereits optisch aktiv sind.

15

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel, durch préparative HPLC und/oder durch Kristallisation. Die gereinigten Verbindungen werden gegebenenfalls gefriergetrocknet.

20

Als Eluenten kommen Gradienten aus Acetonitril (B) mit 0,08 % TFA (Trifluoressigsäure) und Wasser (A) mit 0,1 % TFA zum Einsatz. Der Gradient wird in Volumenprozent Acetonitril angegeben.

25

Die HPLC-Analysen (Retentionszeit RT) erfolgten in den folgenden Systemen:

Säule LiChrosorb RP Select B, 250 x 4 mm² von Merck mit einem linearen Gradienten t=0 min, A:B = 80:20, t = 15 min A:B = 0:100, bei 2,2 ml/min Fluss und Detektion bei 220 nm.

5 Die durch präparative HPLC gereinigten Verbindungen werden als Trifluoracetate isoliert.

Massenspektrometrie (MS) mittels FAB (Fast Atom Bombardment): MS-FAB (M+H)⁺.

10 Säule Chromolith SpeedROD, 50 x 4,6 mm² von Merck mit einem linearen Gradienten t = 0 min, A:B = 80:20, t = 3 bis t = 3,5 min, A:B = 0:100.

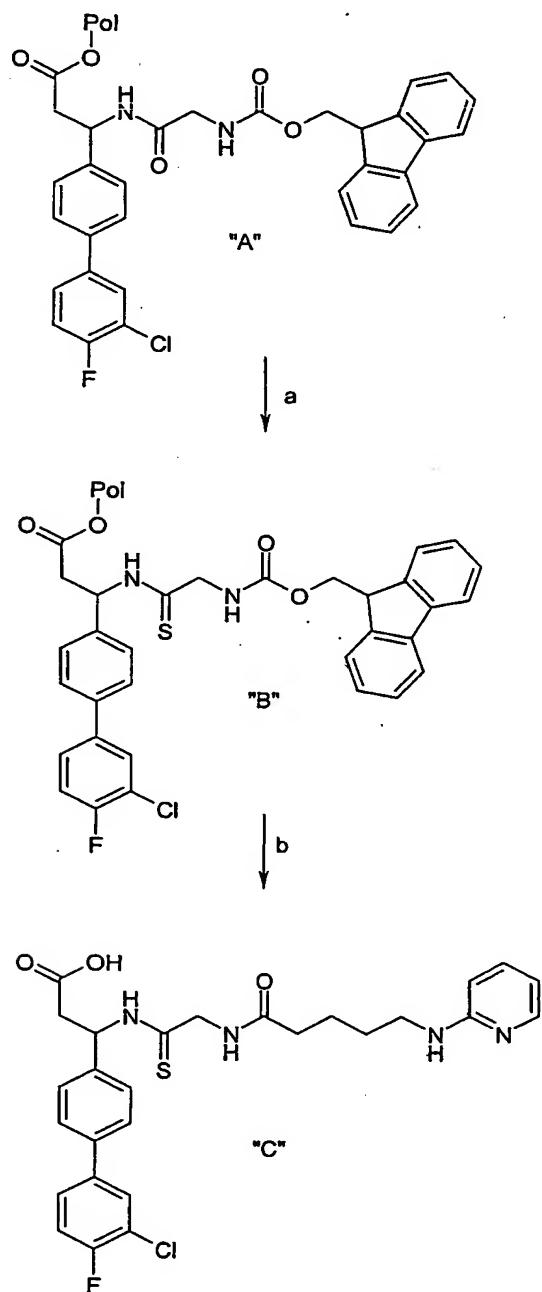
Die Beispiele, ohne darauf beschränkt zu sein, erläutern die Erfindung.

15 Soweit die als Beispiele beschriebenen Verbindungen als verschiedene Stereoisomere vorliegen können und keine Angaben zur Stereochemie gegeben sind, liegen jeweils Gemische der Stereoisomere vor.

20 Vor- und nachstehend angegebene logD-Werte sind Verteilungskoeffizienten der betreffenden Verbindungen in Oktanol/Wasser bei einem pH-Wert von 7,4 (logD_(7,4)).

Beispiel 1:

Herstellung von 3-(3'-Chloro-4'-flouro-biphenyl-4-yl)-3-{2-[5-(pyridin-2-ylamino)-pentanoylamino]-ethanthioylamino}-propionsäure
5



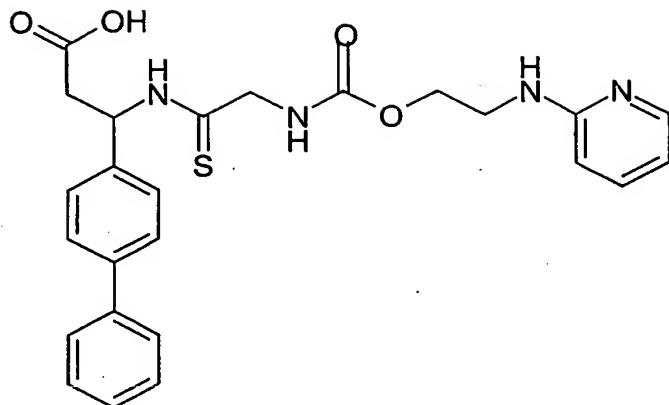
- a 0,20 g über Sauerstoff an Harz gebundenes 3-(3'-Chloro-4'-flouro-biphenyl-4-yl)-3-[2-(9H-flouren-9-ylmethoxycarbonylamino)-acetylamino]-propionsäure "A", 0,600 g 2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-2,4-dithioxo-1,2,3,4-dithiaphosphethan in 10 ml Toluol werden 6 Stunden bei 60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und das Produkt mit Toluol, Dimethylformamid (DMF), Dichlormethan und Methanol gewaschen. Man erhält 0,21 g "B".
- b 0,20 g "B" wird mit 5 ml Piperidin/DMF 30 min inkubiert, das Produkt abgetrennt und mit DMF gewaschen. Anschließend werden 0,16 mg 5-(Pyridin-2-ylamino)-pentansäure, 0,26 g O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumtetraflouroborat (TBTU), 0,28 ml N,N-Diisopropyl-N-ethyl-amin (DIPEA) zugegeben und über Nacht gerührt. Das Produkt wird gewaschen und über präparative HPLC aufgereinigt. Man erhält 18,0 mg 3-(3'-Chloro-4'-flouro-biphenyl-4-yl)-3-[2-[5-(pyridin-2-ylamino)-pentanoylamino]-ethanthioylamino]-propionsäure, Triflouracetat, RT 1,058 min, logD_(7,4) + 0,820, FAB-MS (M+H)⁺ 500,15.

20

Beispiel 2:

Herstellung von 3-Biphenyl-4-yl-3-[2-[2-(pyridin-2-ylamino)-ethoxycarbonylamino]-ethanthioylamino]-propionsäure

25



5 0,100 g harzgebundene 3-Biphenyl-4-yl-3-{2-[2-(pyridin-2-ylamino)-ethoxycarbonylamino]-ethanoylamino}-propionsäure und 0,300 g 2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-2,4-dithioxo-1,2,3,4-dithiaphosphethan in 10,0 ml Toluol werden zunächst 10 Stunden bei 60°C, dann 8 Stunden bei 90°C gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und das Produkt wie üblich aufgearbeitet und über präparativer HPLC aufgereinigt. Man erhält 3-Biphenyl-4-yl-3-[2-[2-(pyridin-2-ylamino)-ethoxycarbonylamino]-ethanthioylamino]-propionsäure, Triflouracetat, RT 1,434 min, logD_(7,4) -0,250, FAB-MS (M+H)⁺ 479.

10

15 Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

20 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

25 **Beispiel B: Suppositorien**

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

5

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g Na₂HPO₄ · 12 H₂O und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

10

Beispiel D: Salbe

15

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

20

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten geprägt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

25

Beispiel F: Dragees

30

Analog Beispiel E werden Tabletten geprägt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

35

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen 5 lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

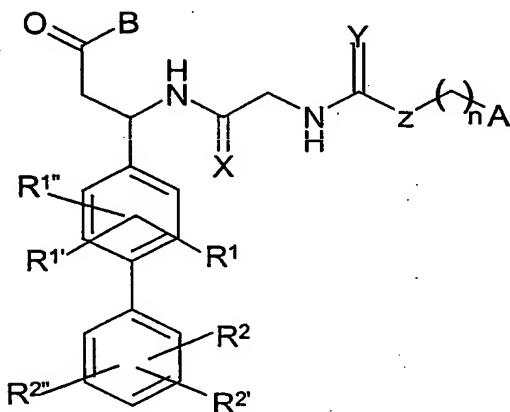
Beispiel I: Inhalations-Spray

Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und 10 füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprührt werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

Patentansprüche

1. Die Erfindung betrifft neue Verbindungen der Formel I

5



worin

- A NH₂, -(HN=)C-NH₂, -NH-C(=NH)-NH₂, A'-C(=NH)-NH-,
10 Het¹- oder Het¹-NH- ist, wobei die primären Aminogruppen
auch mit konventionellen Aminoschutzgruppen versehen
sein können,
- B OR oder NRR sein kann
- R H, A', C₃-C₁₄-cycloalkyl, C₆-C₁₀-aryl, C₇-C₁₄-aralkyl, die ein-
oder mehrfach mit R³ substituiert sein können und deren
Alkylkohlenstoffkette durch O unterbrochen sein kann,
15 R¹, R^{1'}, R^{1''} unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, NO₂, NH₂, NHR,
NRR, OH, OR, CO-R, SO₃R, SO₂R, SR,
R², R^{2'}, R^{2''} unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, NO₂, NH₂, NHR,
NRR, OH, OR, CO-R, SO₃R, SO₂R, SR,
20 R³ F, Cl, Br, J, NO₂, CF₃, OH, CN, OCF₃, SCF₃, Methoxy,
Ethoxy,

Het¹ einen ein- oder zweikernigen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch A', NHA', NA'₂ und/oder NH₂ substituiert sein kann,

A' Alkyl mit 1 bis 8 C-Atomen

5 X und Y O und/oder S sind, wobei wenn X = O ist Y = S ist und wenn X = S ist Y = O oder S sein kann

Z -(CH₂)- oder O

n 1, 2, 3 oder 4

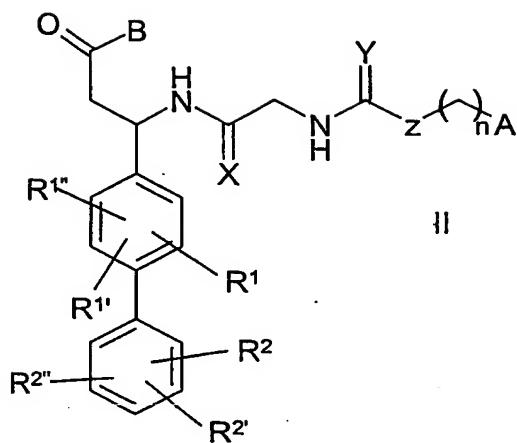
10 bedeutet,
deren Stereoisomere sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass diese

15 3-Biphenyl-4-yl-3-{2-[2-(pyridin-2-ylamino)-ethoxycarbonylamino]-ethanthioylamino]-propionsäure oder
3-(3'-Chloro-4'-flouro-biphenyl-4-yl)-3-{2-[5-(pyridin-2-ylamino)-pentanoylamino]-ethanthioylamino}-propionsäure

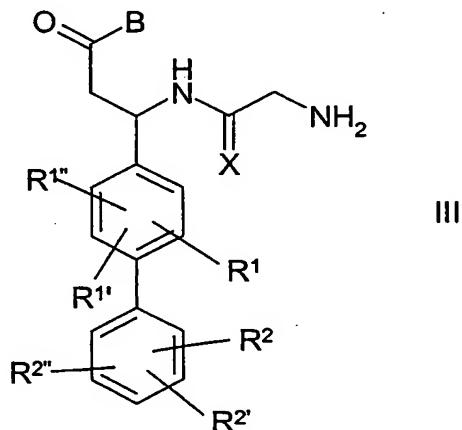
20 sind

3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel II



nach Formel I, ihre Salze und Solvate sowie ein Verfahren zur
Herstellung von Verbindungen der Formel II und ihrer Salze und Solvate,
5 worin A, B, X, Y, Z, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'}, R^{2''} und n die in Formel I
angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, daß man

(a) eine Verbindung der Formel III

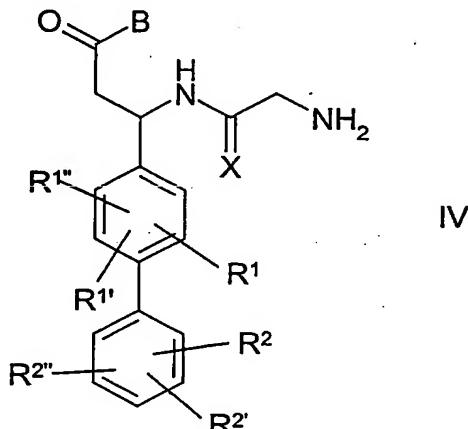


10

worin B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'}, R^{2''} die in Formel I angegebenen
Bedeutungen haben und X = O ist und worin für den Fall, dass B,
R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'} und/oder R^{2''} freie Hydroxyl- und/oder

Aminogruppen aufweisen, diese durch eine Schutzgruppe geschützt vorliegen,
entweder

(i) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



5

umsetzt,

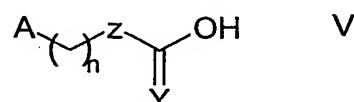
worin B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'}, R^{2''} die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und X = S ist und worin für den Fall, dass B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'} und/oder R^{2''} freie Hydroxyl- und/oder Aminogruppen aufweisen, diese durch eine Schutzgruppe geschützt vorliegen,

10

und die erhaltene Verbindung IV entweder

15

(aa) mit einer Verbindung der Formel V



20

worin A und n die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Y = O und Z = -(CH₂)- ist und worin für den Fall, dass A freie Aminogruppen enthält,

diese jeweils durch Schutzgruppen geschützt vorliegen,

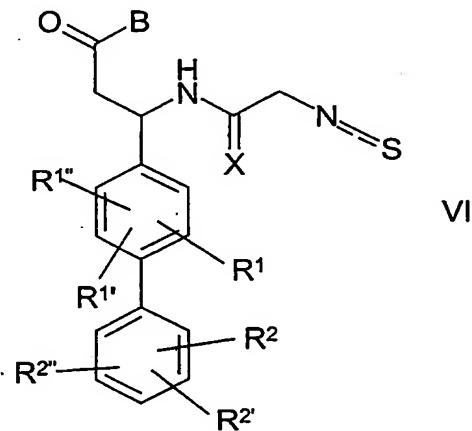
zu einer Verbindung der Formel II umsetzt,

5 worin A, B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'}, R^{2''} und n die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und X = S, Y = O und Z = -(CH₂)- ist und gegebenenfalls die an A, B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'} und/oder R^{2''} enthaltenen Schutzgruppen abspaltet,

10

oder

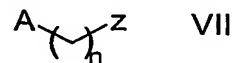
(bb) mit Thiophosgen zu einer Verbindung der Formel VI



15

worin B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'}, R^{2''} die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und X = S ist und worin für den Fall, dass B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'} und/oder R^{2''} freie Hydroxyl- und/oder Aminogruppen aufweisen, diese durch eine Schutzgruppe geschützt vorliegen, umsetzt,

und die erhaltene Verbindung mit einer Verbindung der Formel VII



5

worin A und n die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Z = O ist und worin für den Fall, dass A freie Aminogruppen enthält, diese jeweils durch Schutzgruppen geschützt vorliegen,

10

zu einer Verbindung der Formel II umsetzt,

15

worin A, B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'}, R^{2''} und n die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und X = S, Y = S und Z = O ist

und gegebenenfalls die an A, B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'} und/oder R^{2''} enthaltenen Schutzgruppen abspaltet,

oder

20

(ii) mit Thiophosgen zu einer Verbindung der Formel VI umsetzt, worin B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'}, R^{2''} die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und abweichend von den oben für die Formel IV angeführten Bedeutungen X = O ist und worin für den Fall, dass B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'} und/oder R^{2''} freie Hydroxyl- und/oder Aminogruppen aufweisen, diese durch eine Schutzgruppe geschützt vorliegen,

25

und die erhaltene Verbindung mit einer Verbindung der Formel VII

30

worin A, n und Z die oben für Formel VII angeführten

Bedeutungen haben und worin für den Fall, dass A freie Aminogruppen enthält, diese jeweils durch Schutzgruppen geschützt vorliegen,
zu einer Verbindung der Formel II umsetzt,

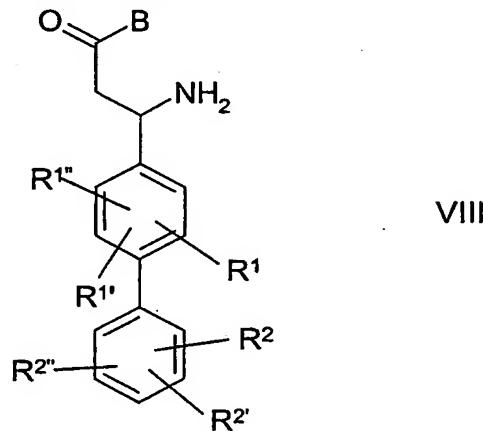
5

worin A, B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'}, R^{2''} und n die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und X = O, Y = S und Z = O ist
und gegebenenfalls die an A, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'} und/oder R^{2''} enthaltenen Schutzgruppen abspaltet,

10

oder

(b) eine Verbindung der Formel VIII

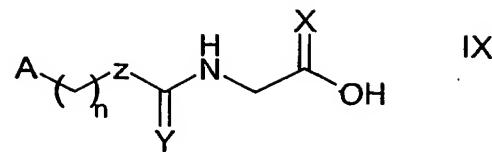


15

worin B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'}, R^{2''} die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und worin für den Fall, dass B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'} und/oder R^{2''} freie Hydroxyl- und/oder Aminogruppen aufweisen,
diese durch eine Schutzgruppe geschützt vorliegen,

20

mit einer Verbindung der Formel IX



worin A und n die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben, X = O, Y = S und Z = -(CH₂)- ist, worin für den Fall, dass A freie

5 Aminogruppen enthält, diese jeweils durch Schutzgruppen
geschützt vorliegen,

zu einer Verbindung der oben stehenden allgemeinen Formel II,
worin R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'}, R^{2''}, A, B und n die dort angegebenen
Bedeutungen haben und X = O, Y = S und Z = -(CH₂)- ist,
umsetzt,

10 und gegebenenfalls die an A, B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'} und/oder R^{2''}
enthaltenen Schutzgruppen abspaltet,

oder

15

(c) eine Verbindung der Formel II,
worin A, B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'}, R^{2''} und n die in Formel I
angegebenen Bedeutungen haben, X und Y jeweils O sind und Z =
-(CH₂)- ist, und worin für den Fall, dass A, B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'}
20 und/oder R^{2''} freie Hydroxyl- und/oder Aminogruppen aufweisen,
diese durch eine Schutzgruppe geschützt vorliegen,
zu einer Verbindung der Formel II umsetzt,

worin A, B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'}, R^{2''} und n die in Formel I
angegebenen Bedeutungen haben, X = S, Y = S und Z = -(CH₂)-
ist,

25

und gegebenenfalls die an A, B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'} und/oder R^{2''}
enthaltenen Schutzgruppen abspaltet,

oder

- 5 (d) in einer Verbindung der Formel II, worin R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'}, R^{2''}, A, B, X, Y, Z und n die dort angegebenen Bedeutungen haben, einen oder mehrere der Reste B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'} und/oder R^{2''} in einen oder mehrere Reste B, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R^{2'} und/oder R^{2''} umwandelt, indem man beispielsweise
- i) eine Hydroxygruppe alkyliert oder
 - ii) eine Aminogruppe alkyliert

10

und/oder

eine basische oder saure Verbindung der Formel II durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze oder Solvate umwandelt.

15

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 oder 2, ihre Stereoisomere und ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als Arzneimittelwirkstoffe

20

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 oder 2, ihre Stereoisomere und ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als Integrinrezeptorenantagonisten

25

6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 oder 2, ihre Stereoisomere und ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Therapie und Prophylaxe von Krankheiten

30

7. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, dass dieses mindestens eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 oder 2, deren Stereoisomere und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate enthält

8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 oder 2, ihrer Stereoisomere und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels

- 5 9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 oder 2, ihrer Stereoisomere und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Therapie von Erkrankungen des Kreislaufs, von Lungenfibrose, Lungenembolie, Thrombose, insbesondere tiefen Venenthrombosen, Herzinfarkt, Arteriosklerose, Aneurysma dissecans, vorübergehenden ischämischen Anfällen, Apoplexie, Angina pectoris, insbesondere instabiler Angina pectoris, Tumorerkrankungen, wie Tumorentwicklung oder Tumormetastasierung, osteolytischen Krankheiten wie Osteoporose, Hyperparathyreoidismus, Morbus Paget, maligner
- 10 15 Hypercalcämie, inkompatibler Bluttransfusion, pathologisch angiogenen Krankheiten wie z.B. Entzündungen, ophthalmologischen Krankheiten, diabetischer Retinopathie, makularer Degeneration, Myopia, Corneatransplantation, okularer Histoplasmose, rheumatischer Arthritis, Osteoarthritis, rubeotischem Glaukom, ulcerativer Colitis, Morbus Crohn., Atherosklerose, Psoriasis, Restenose, insbesondere nach Angioplastie, Multiple Sklerose, Absumptio placentaris, viraler Infektion, bakterieller Infektion, Pilzinfektion, akutem Nierenversagen sowie zur Wundheilung
- 20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/07797A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D213/74 A61K31/4402 A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00 48996 A (MERCK PATENT GMBH; GOODMAN SIMON (DE); JONCZYK ALFRED (DE); HOELZE) 24 August 2000 (2000-08-24) cited in the application Zusammenfassung; Anspruch 1; Anspruch 2 (j). —	1-9
Y	BURGER, A. IN PROGRESS IN DRUG RESEARCH: "Isosterism and bioisosterism in drug design" 1991, BIRKHÄUSER VERLAG, BASEL XP002220224 Seiten 287, 338, 339. —	1-9 —/—

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 November 2002	27/11/2002

Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Weisbrod, T
--	---------------------------------------

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte
nal Application No
PCT/EP 02/07797

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DUGGAN, M. E.; HUTCHINSON, J. H.: "Ligands to the integrin receptor alpha-v-beta-3" EXP. OPIN. THER. PATENTS, vol. 10, no. 9, 2000, pages 1367-1383, XP002220223 the whole document	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/07797

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0048996	A 24-08-2000	AU	3153400 A	04-09-2000
		BR	0008310 A	22-01-2002
		CN	1340046 T	13-03-2002
		CZ	20012785 A3	14-11-2001
		WO	0048996 A2	24-08-2000
		EP	1153014 A2	14-11-2001
		HU	0105479 A2	29-04-2002
		NO	20014010 A	18-10-2001
		SK	11732001 A3	04-04-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/07797

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D213/74 A61K31/4402 A61P7/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 00 48996 A (MERCK PATENT GMBH; GOODMAN SIMON (DE); JONCZYK ALFRED (DE); HOELZE) 24. August 2000 (2000-08-24) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Anspruch 1; Anspruch 2 (j).	1-9
Y	BURGER, A. IN PROGRESS IN DRUG RESEARCH: "Isosterism and bioisosterism in drug design" 1991, BIRKHÄUSER VERLAG, BASEL XP002220224 Seiten 287, 338, 339.	1-9
	-/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *g* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
11. November 2002	27/11/2002
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Weisbrod, T

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. ~~onales~~ nationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/07797

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DUGGAN, M. E.; HUTCHINSON, J. H.: "Ligands to the integrin receptor alpha-v-beta-3" EXP. OPIN. THER. PATENTS, Bd. 10, Nr. 9, 2000, Seiten 1367-1383, XP002220223 das ganze Dokument -----	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07797

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0048996	A 24-08-2000	AU 3153400 A	04-09-2000
		BR 0008310 A	22-01-2002
		CN 1340046 T	13-03-2002
		CZ 20012785 A3	14-11-2001
		WO 0048996 A2	24-08-2000
		EP 1153014 A2	14-11-2001
		HU 0105479 A2	29-04-2002
		NO 20014010 A	18-10-2001
		SK 11732001 A3	04-04-2002